

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ESTENOSE AÓRTICA PARADOXAL

Paradoxical Aortic Stenosis

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Andreia Filipa Oliveira Campinas

Orientação:

Dr^a Maria Sofia Cabral

Porto, 2017

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ESTENOSE AÓRTICA PARADOXAL **Paradoxical Aortic Stenosis**

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Andreia Filipa Oliveira Campinas¹

Orientação:

Dr^a Maria Sofia Cabral²

¹ Aluna do 6º Ano profissionalizante do Mestrado Integrado Medicina

Email institucional: mim11094@icbas.up.pt

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Universidade do Porto

² Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia, Professor Auxiliar Convidado

Afiliação: Serviço de Cardiologia – Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Resumo

A estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente, apesar de fração de ejeção ventricular preservada, designada por estenose aórtica paradoxal, é uma das doenças valvulares mais desafiantes na área da cardiologia. As *guidelines* internacionais definem esta entidade por uma área valvular $<1 \text{ cm}^2$, área valvular indexada á área de superfície corporal $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, gradiente médio $<40 \text{ mmHg}$, fração de ejeção $\geq 50\%$ e a pela presença de baixo fluxo (volume de ejeção sistólico indexado $<35 \text{ ml}/\text{m}^2$). A patofisiologia subjacente ao baixo fluxo apresentado, elemento central nesta patologia, parece estar relacionada com restrição do enchimento ventricular e/ou anomalias contráteis subdiagnosticadas, particularmente ao nível da função longitudinal do ventrículo esquerdo. Vários trabalhos têm sido dedicados ao estudo da patofisiologia, história natural da doença e do prognóstico, com obtenção de resultados divergentes entre os autores, refletindo a heterogeneidade e complexidade subjacentes a esta entidade valvular. Ao longo deste trabalho foi realizada uma revisão sobre este tema, com o objetivo de clarificar e resumir alguns dos seus aspetos mais definidores.

Abstract

Low-flow, low-gradient aortic stenosis, despite preserved ventricular ejection fraction, called paradoxical aortic stenosis, is one of the most challenging valve diseases in the field of cardiology. International guidelines define this entity as having a valvular surface area $<1 \text{ cm}^2$, valvular area indexed to body surface area $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, mean gradient $<40 \text{ mmHg}$, ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ and the presence of low-flow (stroke volume index $<35 \text{ ml/m}^2$). The pathophysiology underlying low-flow, a central element in this pathology, seems to be related to restriction of ventricular filling and/or underdiagnosed contractile abnormalities, particularly in the left ventricle longitudinal function. Several studies have been devoted to the study of the pathophysiology, natural history and prognosis of the disease, with divergent results among the authors, reflecting the heterogeneity and complexity underlying this entity. Throughout this work a review on this topic was carried out, with the purpose of clarifying and summarizing some of its most defining aspects.

Índice

Introdução	6
Métodos.....	8
Definição	9
Epidemiologia.....	9
Patofisiologia.....	11
História Natural da Doença	14
Abordagem diagnóstica	17
1. O cálculo da área valvular (AVA) e suas limitações	17
2. O cálculo do fluxo e suas limitações	19
3. Avaliação clínica	20
4. Avaliação de EA-pLFLG pseudosevera vs EA-pLFLG verdadeiramente severa	24
Tratamento.....	26
Prognóstico.....	28
Conclusão.....	31
Agradecimentos.....	32
Referências Bibliográficas.....	33

Índice de abreviaturas

2D	Bidimensional
AHA/ACC	<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>
Ao	Aorta
ARAS	Antagonista dos recetores da angiotensina II
AVA	Área valvular aórtica
AVAi	Área valvular aórtica indexada
AVAproj	Área valvular aórtica projetada
AVD	Atividades de vida diária
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CAS	<i>Compliance</i> arterial sistémica
DAC	Doença arterial coronária
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DSE	Ecocardiograma de <i>stress</i> com dobutamina
EA	Estenose aórtica
EA-clFLG	Estenose aórtica <i>classical low-flow low-gradient</i>
EA-NFHG	Estenose aórtica <i>normal-flow high-gradient</i>
EA-NFLG	Estenose aórtica <i>normal-flow low-gradient</i>
EA-pLFLG	Estenose aórtica <i>paradoxical low-flow low-gradient</i>
EC	Equação de continuidade
ECG	Eletrocardiograma
Eco3D	Ecocardiograma tridimensional
Eco-Doppler	Ecocardiograma com Doppler
EcoTE	Ecocardiograma transesofágico
EcoTT	Ecocardiograma transtorácico
EM	Estenose mitral
EOA	Área de orifício efetivo

FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
FEV	Fração de ejeção ventricular
FEVP	Fração de ejeção ventricular preservada
FEVR	Fração de ejeção ventricular reduzida
GM	Gradiente médio
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
IECAS	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IM	Insuficiência mitral
IPE	Índice de perda de energia
IT	Insuficiência da tricúspide
LVOT	Trato de saída do VE
MAPSE	<i>Mitral annular plane systolic excursion</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RM	Ressonância magnética
RVS	Resistência vascular sistêmica
SEAS	<i>Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis</i>
SM	Síndrome metabólico
Svi	Volume de ejeção sistólica indexado á área de superfície corporal
TA	Tensão arterial
TC	Tomografia computadorizada
TSVAC	Terapêutica de substituição valvular aórtica cirúrgica
TSVAP	Terapêutica de substituição valvular aórtica percutânea
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VPEA	Velocidade de pico de ejeção aórtica
Zva	Impedância valvuloarterial

Introdução

A estenose aórtica (EA) é, atualmente, a doença valvular mais comum^{1; 2} no adulto e a principal indicação para terapêutica de substituição valvular.² A principal etiologia subjacente é a degenerativa^{1; 2}, que se caracteriza por um processo progressivo de espessamento e rigidez valvular, associada à calcificação na face aórtica das cúspides, partilhando características semelhantes com a aterosclerose.² Está presente sobretudo em doentes de idades mais avançadas, estimando-se uma incidência de 2-7% na população com mais de 65 anos de idade.¹ A ecocardiografia é a técnica de referência para o diagnóstico, estratificação da gravidade e prognóstico.¹ Este exame fornece informações importantes sobre a morfologia valvular e remodelagem do ventrículo esquerdo e, com auxílio do estudo Doppler, permite caracterizar velocidades e gradientes transvalvulares e estimar a área valvular aórtica (AVA), através da equação de continuidade. Segundo a *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), a EA severa define-se por uma AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, um gradiente médio ventrículo esquerdo (VE)/aorta (Ao) (GM) $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou uma velocidade de pico de ejeção aórtica (VPEA) $\geq 4 \text{ m/s}$.³ De acordo com a *Sociedade Europeia de Cardiologia*, a presença de AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) e um GM $\geq 40 \text{ mmHg}$ caracterizam a EA severa.¹ A avaliação cuidadosa da sintomatologia mais comumente apresentada - dispneia para esforços, angina, lipotímia e/ou síncope -, é nuclear na abordagem destes doentes, uma vez que esta se encontra muitas vezes camuflada devido a uma adaptação das atividades de vida diária (AVD) ao seu grau de capacidade funcional.¹ A morte súbita é uma forma de apresentação possível, mais frequente nos doentes sintomáticos, o que reforça a importância da identificação dos indivíduos verdadeiramente assintomáticos, nos quais a frequência de morte súbita é inferior a 1% ao ano.¹ A presença de sintomas é, dada a ausência de medidas farmacológicas no combate à progressão da doença, a principal indicação para terapêutica de substituição valvular aórtica (TSVA).³

Ao longo da história natural da estenose aórtica, o aumento da pós-carga causado pela obstrução fixa da válvula estenosada, causa hipertrofia ventricular esquerda, resultando *ab*

initio em disfunção diastólica. Porém, o processo de remodelagem progressivo, origina dilatação ventricular e compromisso do inotropismo, que se traduz, em fases avançadas, por uma fração de ejeção ventricular reduzida (FEVR) ($\leq 50\%$), culminando, assim, em disfunção sistólica. A par da redução da fração de ejeção ventricular (FEV), pode ocorrer diminuição do fluxo sistólico e, como o gradiente transvalvular é função quadrática do fluxo, este também resulta diminuído. De facto, em 1980, Carabello *et al.*, descreveram pela primeira vez esta entidade, que designaram por EA *classical low-flow low-gradient* (EA-cLFLG), caracterizada por AVA $\leq 1,0$ cm² (ou $\leq 0,6$ cm²/m²), um GM < 40 mmHg e uma FEV $\leq 40\%$.⁴ Contudo, Haschicha *et al.*, em 2007, mostraram que, existia um subgrupo de doentes com EA severa (AVA ≤ 1 cm²), que apresentava, paradoxalmente, um GM ≤ 40 mmHg, apesar de fração de ejeção ventricular preservada (FEVP), com fluxo transvalvular indexado à área de superfície corporal (Svi) reduzido (< 35 ml/m²) - designando, esta nova entidade clínica, por EA *paradoxical low-flow low-gradient* (EA-pLFLG).⁵ A fisiopatologia subjacente a esta entidade é complexa, multifatorial e ainda não se encontra devidamente esclarecida, o que a par das dificuldades inerentes ao diagnóstico e da incerteza quanto à melhor estratégia de abordagem clínica, a torna num desafio na área da patologia valvular.¹

Neste enquadramento, foi objetivo deste trabalho a realização de uma revisão bibliográfica desta matéria, focando na definição, epidemiologia, patofisiologia, história natural da doença, abordagem diagnóstica, tratamento e prognóstico.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrônica *PubMed*, tendo sido selecionados artigos científicos, sem restrição pelo tipo ou ano de publicação, mas sendo dada preferência aos publicados mais recentemente sobre o tema e considerados de maior interesse e projeção na prática clínica. Foram ainda incluídas, as orientações internacionais da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Americana de Cardiologia dedicadas à doença valvular cardíaca. As palavras-chave utilizadas foram “paradoxical aortic valve stenosis”, “low flow”, “low gradient”, “assessment”, “diagnosis”, “treatment” e “prognosis” e a última pesquisa foi realizada a 31 de outubro de 2016. Apenas foram incluídos trabalhos em língua inglesa e com acesso a texto completo.

Definição

A EA-pLFLG é definida por uma AVA $<1 \text{ cm}^2$, AVA indexada á área de superfície corporal (AVAi) $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, GM $<40 \text{ mmHg}$, FEV $\geq 50\%$ e a pela presença de baixo fluxo (Svi $<35 \text{ ml}/\text{m}^2$).^{1;3} Esta entidade tem sido descrita em doentes com função ventricular esquerda normal e cavidades ventriculares pequenas e hipertrofiadas.⁶

Epidemiologia

Apesar da elevada variabilidade da prevalência documentada da EA-pLFLG - de 3 a 35%^{5; 7-16} o seu impacto é assinalável na prática clínica. As discrepâncias encontradas, refletem essencialmente as características das amostras populacionais incluídas nos estudos. (Fig.1)

Foi descrita pela primeira vez por Hachicha *et al.* em 2007, num estudo com doentes com EA severa e FEVP e a prevalência encontrada desta nova entidade clínica foi de 35%.⁵ Também Kusunose *et al.*, documentaram uma prevalência de 35% de doentes com EA-LFLG.¹⁴ Ao contrário, Eleid *et al.*, encontraram uma prevalência de apenas 3% de doentes com EA-pLFLG. Esta baixa prevalência, deve-se, possivelmente, à exclusão de doentes com outras doenças valvulares que não a aórtica (achado comum na EA paradoxal), á natureza retrospectiva do estudo com as limitações inerentes e ao uso do valor absoluto da AVA, em vez da AVAi, para estratificar o grau de estenose aórtica.¹⁰ Já Le Ven *et al.*, num estudo retrospectivo baseado em dados clínicos ecocardiográficos de 639 doentes com EA severa sintomática, que foram submetidos a terapêutica de substituição valvular aórtica percutânea (TSVAP), mostraram uma prevalência de aproximadamente 13,45% (86 doentes com EA-pLFLG).¹²

Recentemente, Clavel *et al.*, num estudo prospetivo realizado em doentes com EA severa submetidos a TSVA entre 2002 e 2010, mostraram uma prevalência de 28%.¹⁵ Por oposição, em 2015, Tribouilloy *et al.*, num estudo prospetivo de 809 doentes diagnosticados com EA

moderada a severa e com FEVP, que receberam tratamento médico pelo menos durante 3 meses após o diagnóstico, foram posteriormente classificados em 4 subgrupos - EA moderada; EA-LFLG; EA-NFLG; EA-HG -, tendo sido contabilizados um total de 57 pacientes com EA-pLFLG (cerca de 7% da amostra). Para além do reduzido tamanho da amostra, o estudo não utilizou medidas hemodinâmicas, que poderiam ter sido importantes na classificação mais precisa de padrões de baixo fluxo.¹⁶

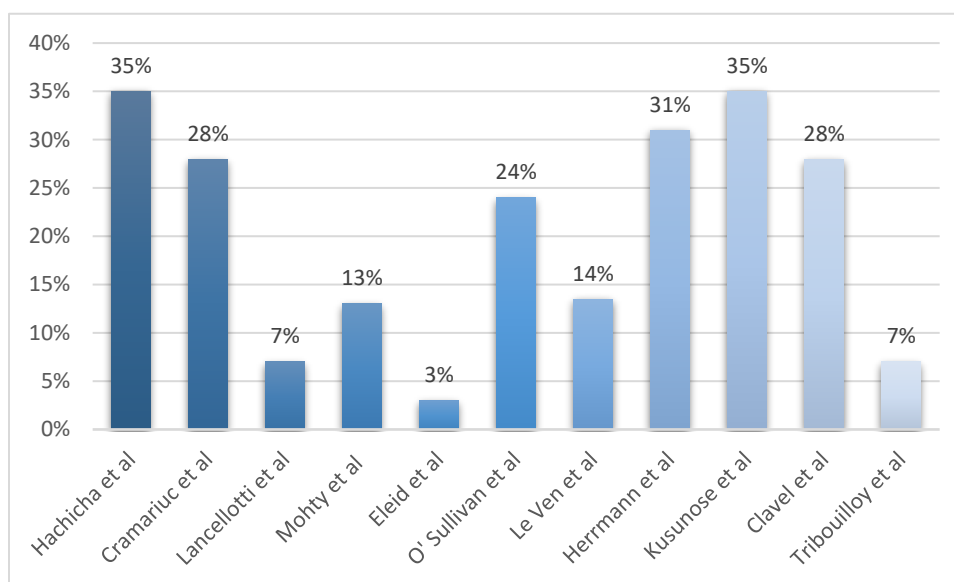


Figura 1 – Prevalência da EA-pLFLG.

Patofisiologia

Classicamente, na EA severa é assumido que uma FEVP, implica uma função sistólica e um fluxo transvalvular normal e, consequentemente, um gradiente transvalvular elevado. Contudo, o reconhecimento de um grupo de doentes com EA severa com FEVP, mas que, paradoxalmente cursam com baixo fluxo e baixo gradiente, coloca em causa a aplicação universal desta teoria.¹⁷ Inicialmente foi considerado que a EA-pLFLG consistia num estadio mais avançado de EA de elevado gradiente. Contudo, estudos recentes têm mostrado que esta representa uma nova entidade clínica, paralela, com mecanismos fisiopatológicos próprios.¹⁸ A explicação inicial para este paradoxo passou pelo conceito de que os doentes com esta forma de EA severa possuíam uma remodelagem concêntrica esquerda mais acentuada. Este padrão de adaptação ao diminuir desproporcionalmente a cavidade ventricular, causa restrição ao enchimento diastólico e redução do encurtamento longitudinal, o que contribui para o baixo fluxo observado, apesar de uma FEVP.¹⁷

Adicionalmente, ainda que a FEV se encontre dentro do intervalo considerado normal, tem sido demonstrado em alguns estudos, que este parâmetro é um fraco discriminador do desempenho contráctil do miocárdio e sobrestima a função ventricular esquerda, na presença de hipertrofia ventricular esquerda marcada, tal como acontece na EA-pLFLG.^{5; 7;}
¹⁹ Quando parâmetros mais sensíveis são utilizados na avaliação da função ventricular, como o encurtamento fracional de parede ou a deformação longitudinal global, torna-se patente a disfunção ventricular latente subjacente.^{5; 7; 19-23} Como a FEV é determinada maioritariamente pela função miocárdica radial, não sofre alterações significativas na presença de compromisso da função longitudinal, que é a primeira a claudicar na presença de anomalias ao nível do subendocárdio. O aumento da pós-carga, característica desta patologia, aumenta o *stress parietal subendocárdico*, onde estão localizados a maioria dos cardiomiócitos longitudinais, comprometendo a deformação longitudinal e, consequente, diminuição da força de ejeção.²⁴ Este padrão de disfunção miocárdica parece traduzir-se por graus avançados de fibrose, sobretudo ao nível da base²⁵ e do subendocárdio.^{17; 20-22} Estes fenómenos, explicam, em parte, a preservação da FEV nesta entidade.²⁵

Desde cedo se sugeriu que a EA paradoxal não deve ser considerada uma doença valvular isolada, mas sim parte de um processo aterosclerótico global, constituído por um componente valvular e vascular, relacionado com o avançar da idade, síndrome metabólica e à própria aterosclerose.^{5; 26} O processo vascular envolvido resulta numa diminuição da *compliance* arterial sistémica (CAS)^{5; 7; 11} por aumento da rigidez vascular, que contribui, também, significativamente para um aumento da pós-carga do VE – fenómeno de dupla pós-carga do VE²⁷-, documentada através de uma elevada impedância ventriculoarterial (Zva) (representa a resistência global à ejeção ventricular esquerda, em mmHg por cada mililitro de sangue bombeado pelo VE, indexado à área de superfície corporal).^{7; 20} Como referido anteriormente, a disfunção ventricular esquerda é de natureza multifatorial, resultante, não só da EA, mas também da hipertensão arterial (HTA) ou doença arterial coronária (DAC) associadas. (Fig.2) A proporção de cada componente para a disfunção do VE depende do grau de severidade de cada um. Holmes *et al.*²⁴ foram os primeiros a avaliar o contributo específico de cada dos parâmetros na disfunção ventricular, tendo concluído que, tanto o grau de estenose (avaliado através da AVA), como a resistência vascular sistémica (RVS), desempenhavam igual papel na fisiopatologia da EA-pLFLG. Estes autores defendem que, a elevação da pós-carga VE é o processo inicial (resultante, quer da EA, quer da HTA), que, ao longo do tempo, se traduz em disfunção parietal, causada pela acumulação crescente de tensão longitudinal, com compromisso da deformação longitudinal.²⁴

Vários fatores têm sido associados à EA-pLFLG. Verifica-se que este subgrupo de EA é mais frequente em doentes do sexo feminino e em idades mais avançadas, ao contrário do que acontece com a EA-cLFLG, que predomina no género masculino. Para além disso, comparativamente com a EA grave de GM elevado, associa-se mais vezes a várias comorbilidades clínicas, como a HTA, diabetes mellitus (DM), síndrome metabólica (SM), fibrilhação auricular (FA) e DAC.^{10; 11; 29-31} Também se constata que esta entidade clínica, partilha mecanismos patofisiológicos – diástole e função longitudinal sistólica comprometidas, subjacentes à redução do Svi - e características clínicas similares com a insuficiência cardíaca (IC) de FEVP.^{5; 7; 27}

A FA é um dos fatores etiológicos apontados na redução do fluxo transvalvular, na dependência da perda da contribuição da sístole auricular para o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo e na redução desse tempo de enchimento, quando na presença de mau controlo da frequência ventricular.²⁸ De facto, num estudo de 1704 pacientes com EA severa e FEVP, Eleid *et al.*, encontraram uma associação significativa entre a presença de baixo fluxo e FA.¹⁰

A disfunção sistólica do ventrículo direito (VD), ajustada ao grau de insuficiência da tricúspide (IT), foi um dos fatores associados ao baixo fluxo apresentados por Leong *et al.*²⁸ Igualmente, em 2015, Charlton *et al.*, concluíram que na EA severa com FEVP, a função sistólica ventricular direita estava significativamente associada ao volume sistólico esquerdo. Também explicam que, a disfunção diastólica do VE, quando traduzida por pressões de enchimento diastólico elevadas, pode resultar numa pós-carga ventricular direita também elevada e, conseqüente, disfunção do VD. Estes autores documentaram que a relação E/e', parâmetro ecocardiográfico que se relaciona com a pressão diastólica final do VE, foi significativamente maior no grupo de EA paradoxal. Por outro lado, o baixo GM encontrado na EA-pLFLG parece estar relacionado com cavidades ventriculares mais pequenas e com disfunção diastólica predominante.³² A razão E/e' mitral parece constituir um parâmetro indicador de progressão da disfunção diastólica, independente da presença de FA.³³ Para além disso, a disfunção sistólica do VD pode estar relacionada com a disfunção diastólica do VE, independentemente da pressão arterial pulmonar, refletindo a remodelagem de ambos os ventrículos e a interdependência ventricular.³²

A insuficiência mitral (IM) moderada ou severa é um outro item que se encontra independentemente associado ao baixo fluxo. Os volumes retrógrados sistólicos significativos resultantes da regurgitação mitral, originam um baixo fluxo anterógrado transvalvular aórtico.²⁸ Leong *et al.*, concluíram que, a IM moderada ou severa se encontrava independentemente associada a baixo fluxo em doentes com FEVP.²⁸ Outro fator associado ao baixo fluxo transvalvular foi a estenose mitral (EM).^{10; 34}

Leong *et al.*, também verificaram que, frequências cardíacas altas, pressões sistólicas baixas e áreas de superfície corporal altas, estão associadas a baixo fluxo. Contudo, a taquicardia e a baixa pressão sistólica, poderão constituir, em alguns casos consequências, e não causas, para o seu desenvolvimento.²⁸

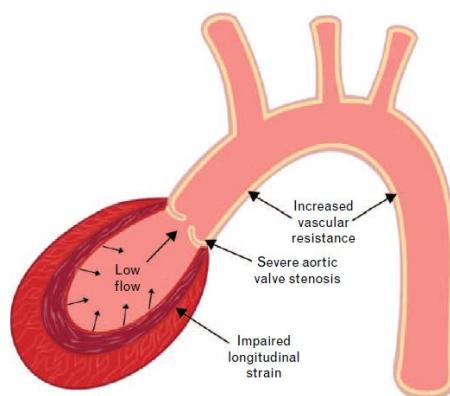


Figura 2 – Representação anatómica da pós-carga global na EA paradoxal [Adaptado de Holmes *et al*]

História Natural da Doença

A história natural da EA-pLFLG tem sido alvo de debate na comunidade científica. Dadas as comorbilidades, a idade avançada e a remodelagem do VE características da EA-pLFLG, foi levantada a hipótese de que esta representava um estado avançado da história natural da EA de altos gradientes.^{17; 29} A corrente dominante propunha que, quando a EA atinge critérios de gravidade e, na ausência de tratamento específico, esta evolui para uma forma em que predomina a dilatação e a disfunção sistólica do VE, com, consequente, redução do fluxo sistólico e dos gradientes transvalvulares – EA-cLFLG. Contudo, alguns autores^{5; 8} sugeriram que, alguns doentes com EA grave, podem evoluir para uma forma fenotípica diferente: a EA-pLFLG. Esta representaria, assim, uma fase muito avançada de doença valvular aórtica, consequência de uma hipertrofia ventricular acentuada, com redução da câmara ventricular, e do aumento da rigidez vascular sistêmica. - Modelo A.

Contudo, outros estudos contrariaram esta teoria, sugerindo que, a EA-pLFLG representa um estadio intermédio na progressão de uma estenose aórtica moderada, para EA grave (Modelo B).³⁵ Assim, estes autores consideram que se trata apenas de uma nova pseudoentidade clínica, que resulta apenas de imprecisões inerentes ao diagnóstico.

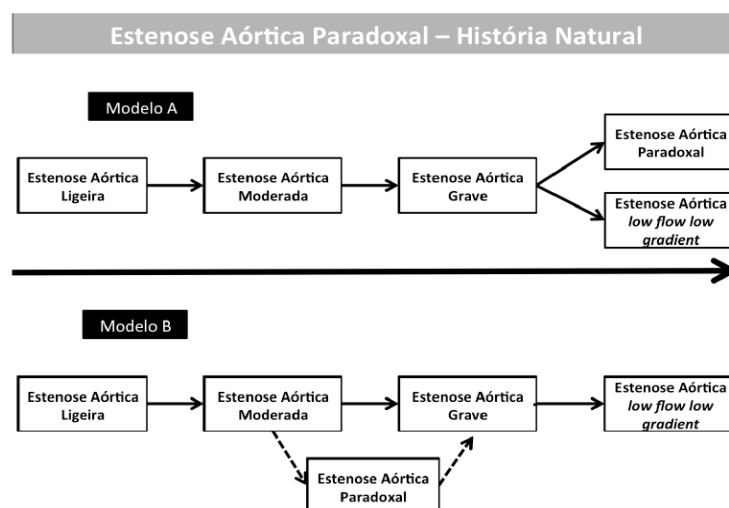


Figura 4 - Modelos explicativos da história natural da EA-pLFLG.

Em 2015, Dahl *et al.*, realizaram o primeiro estudo retrospectivo de 78 pacientes diagnosticados com EA-pLFLG severa por ecocardiograma e com pelo menos uma avaliação ecocardiográfica nos últimos 5 anos anteriores ao diagnóstico, no qual concluíram que esta foi infrequentemente precedida por estádios de altos gradientes - apenas em 5% dos casos. Portanto, para estes autores, a EA-pLFLG possui um padrão distinto de remodelagem ventricular, pelo que uma proporção significativa de doentes com EA paradoxal não consegue gerar valores de S_{vi} normais e, consequentemente, gerar altos GM, sendo incapazes de atingir o valor de GM estipulado nas *guidelines* internacionais que define EA severa (40mmHg), apesar de obstrução severa e FEVP. Em concordância com esta teoria, ao longo desses 5 anos, verificou-se que a AVA diminuiu mais rapidamente no grupo com EA-pLFLG, ao passo que o GM aumentou mais lentamente, comparativamente com os doentes com EA de altos gradientes, o que, pode sugerir uma progressão mais

rápida/acelerada do grau de severidade da EA.¹⁸ Esta desconexão na evolução da AVA e do GM encontrada na EA-pLFLG, pode estar relacionada com a redução mais acelerada do Svi, que é, paralelamente, acompanhada por uma diminuição mais rápida da FEVE e da presença de uma fisiologia restritiva, por um aumento significativo relativo da espessura da parede do VE e por uma redução do diâmetro e volume telediastólico do VE.¹⁷

Por outro lado, a preceder o diagnóstico de EA paradoxal, Dahl *et al.* demonstraram que a Zva teve um aumento maior comparativamente à EA *normal-flow high-gradient* (EA-NFHG), o que suporta a existência de um processo de *remodeling* distinto da EA-NFHG. Em comparação com esta última, a EA-pLFLG experiencia uma redução significativa da *compliance* vascular ao longo do tempo, que, pode, em parte, explicar o processo de *remodeling* distinto descrito neste subgrupo de doentes.¹⁸

Alguns estudos, baseados em autópsias de doentes com EA paradoxal, encontraram graus avançados de amiloidose miocárdica em doentes idosos submetidos a TSVAP, o que poderá desempenhar um papel importante na história natural desta patologia. No entanto, mais estudos serão precisos para clarificar a preponderância de fatores genéticos e ambientais na história da doença natural da EA-pLFLG.³⁶

Numa subanálise comparativa entre a EA-pLFLG e a EA-clFLG, Herrman *et al.*, destacam a heterogeneidade observada neste grupo de doentes. Na EA-clFLG, a função contrátil está seriamente comprometida, traduzindo-se por um compromisso dos índices de função sistólica objetivados por ecocardiografia como a fração de ejeção, a *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) e a deformação longitudinal.³³ Este subgrupo de doentes apresenta acentuada morbilidade, traduzida em classes de *New York Heart Association* (NYHA) mais elevadas e maior número de hospitalizações por IC descompensada. A sintomatologia que lhe está associada é semelhante à da EA grave considerada clássica. Contudo, apresenta-se com uma evolução clínica mais insidiosa.^{1; 31}

Como referido anteriormente, este subgrupo de EA é muito mais do que uma doença valvular – a remodelagem concêntrica e a fibrose do VE, bem como, a consequente progressão da disfunção sistólica e diastólica, resultam em desenvolvimento de baixo fluxo,

que impede o aumento do GM, associado à progressão da estenose.^{17; 21} Fatores genéticos, o género feminino, diabetes e distúrbios metabólicos e um aumento concomitante da pós-carga devido a HTA, poderão contribuir para o desenvolvimento deste padrão de EA.¹⁷

Abordagem diagnóstica

1. O cálculo da área valvular (AVA) e suas limitações

As *guidelines* internacionais definem EA severa quando a AVA é $<1\text{cm}^2$, o GM $>40\text{mmHg}$, ou a velocidade $>4\text{m/s}$.^{1; 3} Contudo, os doentes com EA-LFLG contrariam este conceito, por apresentarem AVA $<1\text{cm}^2$ e GM $<40\text{mmHg}$. Tal discrepância entre a AVA e o GM medidos através do ecocardiograma, levanta, frequentemente, dúvidas quanto aos parâmetros quantitativos utilizados.³¹ Esta pode ser, em primeiro lugar, explicada pelo facto de que a fórmula utilizada, por ecocardiografia, para calcular a AVA – a equação de continuidade (EC) – tem como princípio que, o volume de fluxo que passa através da área proximal à válvula é igual ao que passa através da válvula e, tem em conta o tamanho do orifício funcional, em vez do tamanho anatómico, ao contrário da fórmula de *Gorlin*, utilizada no cateterismo cardíaco. Em condições fisiológicas, o grau de subestimativa do orifício anatómico pela EC é sensivelmente na ordem dos 10 a 15%. Em segundo lugar, o volume de ejeção do VE, que é o numerador da EC, é frequentemente calculado através do ecocardiograma bidimensional, medindo a área de secção do trato de saída do VE (LVOT), presumindo que esta tem uma forma circular. Contudo, hoje sabe-se que o LVOT possui forma elíptica, sendo o menor diâmetro habitualmente o anteroposterior, que é o que é medido por ecocardiografia, causando assim igualmente uma subestimativa do volume de ejeção do VE na ordem dos 10 a 15%. Este achado é de suma importância na estratificação de gravidade da EA, uma vez que um número considerável de doentes classificados com EA severa, são reclassificados com EA moderada – quando assumida a forma elíptica.³⁵

A AVA da EA-pLFLG calculada a partir da EC encontra-se normalmente compreendida entre 0,5 e 0,6 cm²/m² (ou entre 0,85 e 1 cm²), pelo que se especula que as suas características anatómicas devem estar perto ou mesmo >0,6 cm²/m², após a correção de possíveis erros de medição, como concluíram Maes *et al.*³⁵, que avaliaram a AVA anatómica por ressonância magnética (RM) cardíaca. Portanto, a medição correta do LVOT é um fator imprescindível a ter em conta, antes de firmar o diagnóstico de EA-pLFLG severa. Em doentes com janelas transtorácicas subótimas, o ecocardiograma transesofágico (EcoTE) constitui uma boa alternativa. Outros métodos adicionais têm sido sugeridos para avaliação do LVOT, como o ecocardiograma tridimensional (eco3D).³¹

Segundo J.L. Gutiérrez-Chico *et al.*, o LVOT avaliado por eco3D tem maior acurácia para calcular a AVA e, portanto, para estratificar a gravidade da EA. Contudo, também concluiu que, a área obtida pelo eco3D é igualmente subestimada em relação à obtida pela fórmula de Gorlin, mas o *cutoff* ótimo para definir EA grave, permanece próximo de 1cm².³⁷

Outros parâmetros têm sido sugeridos no sentido de contornar as limitações inerentes ao cálculo da AVA pelo ecocardiograma 2D. Clavel *et al.*, mostraram pela primeira vez, que a área da válvula aórtica projetada (AVAproj) (medida por ecocardiografia de stress farmacológico com dobutamina) mostrou ser melhor preditor do grau de severidade da EA e do prognóstico clínico dos doentes com EA-pLFLG. Este achado parece estar relacionado com o facto de que, ao contrário dos restantes índices, a AVAproj ser uma medida standardizada pela taxa de fluxo na medida em que corresponde ao valor esperado para um fluxo normal (>250 ml/s).³⁸

Quando a AVA não é indexada à área de superfície corporal, pacientes com tamanhos corporais pequenos, podem ser falsamente classificados com EA severa, ao passo que, doentes com tamanhos corporais grandes, podem ser subclassificados com EA moderada. Por isso, as *guidelines* internacionais recomendam o cálculo da área indexado à área de superfície corporal, sugerindo o *cutoff* de 0.6cm²/m² para definir EA severa.³¹

O índice de velocidade avaliado por ecocardiograma transtorácico (EcoTT) com Doppler (razão entre o integral de velocidades do LVOT e o integral de velocidades transvalvulares),

pode ser usado para confirmar o valor da AVA. Se for encontrado um valor reduzido de AVA, com índice de velocidade Doppler >0.25 , pode indicar a possibilidade de diâmetro ou velocidade de LVOT terem sido subestimados. Foi proposto um método híbrido para estimar o valor da AVA, no qual a área do LVOT é medida por tomografia computadorizada (TC) com multidetetores e a velocidade de fluxo por eco-Doppler. No entanto, concluiu-se que, por este método, o valor da AVA não possui melhor correlação com o GM, nem melhor estratificação de mortalidade em comparação com os valores obtidos por ecografia. O melhor *cutoff* para predizer o *outcome* foi próximo de $1,0 \text{ cm}^2$ para a AVA ecocardiográfica (concordantes com os atuais critérios referidos nas *guidelines*), mas com o método híbrido foi maior, cerca de $1,2 \text{ cm}^2$.³⁹

2. O cálculo do fluxo e suas limitações

Na avaliação de um doente com EA grave, com parâmetros discordantes, como no caso da EA-pLFLG, a exclusão de erros de medição tem de ser sistematicamente efetuada. Um dos principais passos associados ao diagnóstico ecocardiográfico da EA-pLFLG é ultrapassar o potencial de erro no cálculo do Svi, que é uma medida incluída no cálculo de vários parâmetros, como a AVA, a CAS e a Zva. Além disso, deriva de duas medições separadas - o diâmetro do LVOT e o seu integral de velocidade de fluxo -, ambas com potencial de erro.²⁷

Portanto, quando na presença de um Svi baixo, deve ser, antes de mais, procurada a causa para este achado. Caso não se encontre nenhum fator etiológico para um Svi baixo, este deve ser reavaliado de novo pelo EcoTT com Doppler - o diâmetro de LVOT e o integral tempo-velocidade do LVOT devem ser revistos -, bem como reavaliadas as velocidades transvalvulares - ou devem ser considerados outros métodos para a sua avaliação. A confrontação com outros métodos (como por exemplo o valor do volume de ejeção obtido pelo cálculo da FEV pelo método de Simpson) pode servir para aferir a fiabilidade do valor encontrado. Igualmente devem ser reavaliadas medições de geometria do VE, a fim de confirmar a presença de cavidades VE reduzidas, através do diâmetro diastólico final do VE

(<50mm) e/ou índice de volume diastólico final do VE (<60ml/m²) e um aumento significativo da espessura relativa de parede (>0,45).²⁷

3. Avaliação clínica

Segundo as *guidelines* internacionais, a presença de sintomas é uma das indicações para TSVA.^{1;3} Portanto, a sua identificação é de importância crucial. Contudo, a sua aferição pode revelar-se complexa pelas características clínico-demográficas dominantes em indivíduos idosos, com várias comorbilidades e, habitualmente, fisicamente inativos. Por outro lado, a presença de comorbilidades, pode constituir um fator confundidor, tornando difícil determinar se os sintomas são realmente devidos à lesão valvular em si. A realização da prova de esforço (PE) pode constituir um método de avaliação viável, sempre que o estado sintomático seja equívoco.²⁷ Considera-se que um aumento no GM ≥ 18 a 20 mmHg durante a PE, identifica doentes com alto risco de progressão de desenvolvimento de sintomas e, conseqüentemente, alto risco de eventos adversos.⁴⁰

A tensão arterial (TA) deve ser registada em todos os doentes. A gravidade da EA pode estar subestimada, na presença de HTA ou pseudonormalizada em pacientes com alta Zva e baixo Svi. Portanto, deve-se, antes de prosseguir com a restante avaliação, otimizar/iniciar a terapêutica antihipertensora.²⁷ Para além disso, o valor da TA deve ser medido simultaneamente aquando a realização do ecocardiograma e a TA deve estar previamente controlada.³¹

Outros parâmetros têm sido sugeridos na estratificação do risco e tomada de decisão clínica, como:

1. A função longitudinal, avaliada pela análise da deformação miocárdica para deteção de disfunção sistólica inicial;
2. A Zva, para determinar a pós-carga hemodinâmica global do VE;

3. Os níveis de BNP (*brain natriuretic peptide*) no plasma, para avaliar o impacto global da valvulopatia ao nível do ventrículo esquerdo;
4. Avaliação da fibrose miocárdica por ressonância magnética (RM) cardíaca;
5. O índice de perda de energia (IPE), em doentes com área de orifício efetivo (EOA) entre 0,8 e 1.0 cm² e diâmetro da aorta ascendente de pequenas dimensões (<30 mm);

Se um ou mais destes parâmetros for claramente anormal, os doentes devem ser reavaliados no prazo de 3 a 6 meses, através da clínica, ecocardiograma e/ou níveis de BNP no plasma.⁴⁰

3.1. A importância da avaliação da função longitudinal

A FEV é usada para avaliar a capacidade contrátil do VE, mas este parâmetro está longe de ser um indicador preciso da função contrátil do VE.³¹ Conforme dito anteriormente, os ventrículos dos doentes com EA-pLFLG encontram-se hipertrofiados, maioritariamente, ao nível do subendocárdio, precisamente onde o stress de parede é maior e a perfusão é menor, originando fibrose subendocárdica detetada por RM cardíaca e em biópsias do subendocárdio. Por outro lado, a FEV é determinada maioritariamente pela função radial do miocárdio, não sendo significativamente alterada na presença de anormalidades ao nível do subendocárdio – que afeta principalmente a função longitudinal. Portanto, apesar da função contrátil estar intrinsecamente comprometida, a FEVP permanece normal nestes doentes, pois a função radial encontra-se preservada. Contudo, os doentes com EA-pLFLG apresentam graus de fibrose severos, comprometendo a função longitudinal, e, consequentemente, a função contrátil ventricular.²⁵ Em suma, uma FEVP não traduz uma

contratilidade normal, mas permanece ainda o único parâmetro recomendado para avaliar a função do VE nas *guidelines* internacionais.^{1; 3}

De forma a ultrapassar esta limitação, novos marcadores para avaliar a função miocárdica têm sido propostos. A função longitudinal global miocárdica avaliada por *speckle-tracking* 2D parece constituir uma melhor alternativa, para detetar e quantificar a disfunção sistólica intrínseca miocárdica, bem como predizer sintomas, tolerância ao exercício e prognóstico. Ainda sob validação, foi proposto um *cutoff* de <15% para definir disfunção longitudinal do VE determinada pelo *strain* longitudinal global.⁴⁰ Em suma, a função longitudinal global é um forte fator independente de mortalidade.¹⁴ Este parâmetro não é tão afetado pelas características geométricas do VE – ao contrário da FEV-, sendo afetada apenas pela pós-carga global (representada pela Zva) em doentes com EA severa.²²

3.2 A importância da avaliação da Impedância Valvuloarterial (Zva)

A EA-pLFLG é caracterizada por um processo de remodelagem concêntrica pronunciada, cavidades ventriculares pequenas, pós-carga global VE aumentada, traduzida por valores de Zva elevados e encurtamentos de parede reduzidos.⁷ Conforme referido anteriormente, o VE está sujeito a um fenómeno de dupla carga - vascular e valvular.²⁴ A medição da Zva determina o valor real da sobrecarga hemodinâmica global do VE, integrando o grau de severidade da EA, o fluxo, o tamanho corporal e a RVS. A Zva representa a carga global imposta ao ventrículo esquerdo e é calculada, dividindo a pressão sistólica estimada do VE [soma da pressão arterial sistémica (PAS) e GM], pelo Svi. Foi proposto um *cutoff* de Zva >3.5 mmHg.ml⁻¹.m⁻², para ser considerado alta.⁴¹ A Zva parece ser um parâmetro superior na avaliação da função ventricular esquerda, comparativamente aos índices tradicionais calculados na avaliação de disfunção miocárdica⁴¹, revelando-se um forte fator preditor independente de disfunção sistólica miocárdica em doentes assintomáticos com EA moderada a severa.⁴² Em doentes com EA-pLFLG, uma Zva >5.5mmHg.ml⁻¹.m⁻² foi independentemente associada a um aumento de 2.6 vezes da taxa de mortalidade de todas

as causas. Este parâmetro parece ajudar a resolver discrepâncias encontradas, particularmente, quando o grau de sintomas dos doentes, não se correlaciona com o grau de severidade da EA, pois permite-nos identificar doentes assintomáticos, mas com disfunção ventricular esquerda acentuada.³¹ Assim, é notória a importância deste novo parâmetro, que se encontra, muitas vezes, subestimado, por reduções de GM e pseudonormalização de PA inerentes ao baixo fluxo.⁴¹ Foram, também, apontadas algumas limitações, entre as quais, ser um parâmetro que depende da forma como é calculado e que pode sobrestimar a pós-carga global do VE em doentes com válvulas de pequenas dimensões.³¹

3.3 A importância da identificação dos níveis de Péptidos Natriuréticos no plasma na estratificação de gravidade

O BNP e o *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) têm sido sugeridos como parâmetros para avaliação de dano miocárdio.⁴⁰ Em 2013, num estudo de Ben-Dor *et al.*, que incluiu doentes idosos com EA severa com várias comorbilidades associadas – à semelhança dos doentes com EA-pLFLG severa – concluiu-se que, o BNP não possui associação com o grau de severidade de EA e não constitui um preditor independente de mortalidade. O BNP e o NT-pro-BNP são marcadores de deterioração da *performance* miocárdica, refletindo o grau de IC.⁴³ Portanto, mostram-se inespecíficos na estratificação de gravidade da EA e são afetados pela idade e pelo sexo, pelo que os valores de corte devem ter em consideração a faixa etária. Para além disso, os valores de corte para definição de risco de eventos cardiovasculares adversos variam consideravelmente entre os estudos.⁴⁰

3.4 A importância da identificação de fibrose miocárdica na estratificação de gravidade

O grau severo de fibrose subendocárdica encontrado nos doentes com EA-pLFLG, está associada a eventos adversos cardiovasculares e a mortalidade durante o *follow-up*, bem como a persistência de disfunção do VE e de sintomas após substituição valvular. A fibrose pode ser documentada através da RM cardíaca e biópsias do subendocárdio realizadas intraoperatoriamente. Contudo, a quantificação de fibrose miocárdica através de RM cardíaca não apresenta uma boa razão custo-benefício, estando indicada apenas em casos selecionados.⁴⁰

3.5. A importância do Índice de Perda de Energia

O índice de perda de energia (IPE) indexado à área de superfície corporal é um parâmetro semelhante à AVAi, mas que tem em conta a pressão de recuperação. Mostra-se útil, sobretudo, nos casos de aortas ascendentes de diâmetro pequeno (<30mm), quando os GM e a AVA podem sobrestimar significativamente a gravidade da EA.⁴⁰ O IPE correlaciona-se melhor com a AVA calculada por cateterismo cardíaco, através da fórmula de *Gorlin*. Um $IPE \leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ parece associar-se a desfechos adversos. Portanto, em casos equívocos no cálculo da AVA por ecocardiograma e, conseqüentemente, na estratificação de gravidade da EA, como acontece na EA-pLFLG, o IPE pode ajudar a valorizar AVA.^{31; 44}

4. Avaliação de EA-pLFLG pseudosevera vs EA-pLFLG verdadeiramente severa

Uma vez confirmado o diagnóstico de EA-pLFLG sintomática, é importante diferenciar se estamos na presença de EA pseudosevera ou verdadeiramente severa, uma vez que esta última possui indicação para realização de TSVA.

Alguns estudos, sugerem que o ecocardiograma de *stress* com dobutamina (DSE) pode ser utilizada para este fim. Usa-se o protocolo de baixa dose (de 2,5mg/kg/min a 20mg/kg/min), monitorizando simultaneamente o eletrocardiograma (ECG), a PA, a velocidade do LVOT e os gradientes transvalvulares. Estima-se que, aproximadamente, um terço dos pacientes com EA-pLFLG revelam por este método possuir EA pseudosevera, semelhante ao observado na EA-cLFLG. Mas, o DSE não deve ser realizado em pacientes com padrão fisiológico restritivo, achado frequentemente encontrado na EA-pLFLG.³⁹

O grau de calcificação valvular aórtica é considerado preditor de progressão da doença. A avaliação qualitativa do grau de calcificação aórtica pode ser realizada por ecocardiograma, mas a sua avaliação por TC permite medições mais precisas e quantitativas. A principal vantagem deste parâmetro reside no facto de não ser influenciado por condições hemodinâmicas, podendo, assim, ser particularmente útil na presença de EA de baixo fluxo.⁴⁰ A exposição à radiação, limita a sua realização por rotina, mas, ainda assim, a sua medição é considerada preferida, em relação á realização de DSE para distinguir EA-pLFLG pseudosevera de EA-pLFLG verdadeiramente severa.⁴⁰ Podem ser usados os mesmos valores de corte do score de cálcio aórtico utilizados para a EA-LFLG clássica para definir EA verdadeiramente severa (>1200AU em mulheres e >2000AU em homens).⁴⁵

Tratamento

A correta abordagem terapêutica destes doentes deve reger-se não só por uma avaliação clínica exaustiva, mas também das comorbilidades associadas, a fim de estratificar o risco cirúrgico. O tratamento da EA-pLFLG contempla a intervenção dirigida valvular (terapêutica cirúrgica ou percutânea) e a gestão da multimorbilidade.^{1; 3}

Nenhuma terapêutica médica, por si só, é capaz de melhorar o prognóstico nos doentes com EA. No entanto, os doentes que não sejam candidatos a cirurgia ou que aguardem a sua realização podem ser tratados com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS)/ antagonista dos recetores da angiotensina II (ARAS) e digoxina, se indicado. Independentemente do tratamento escolhido, devem ser realizadas reavaliações frequentes da terapêutica, de forma a evitar hipotensão, bem como procurar manter ritmo sinusal.¹ Quanto ao uso de estatinas e, apesar de a EA ser um processo degenerativo ativo, partilhando semelhanças com a aterosclerose, foi demonstrado que estas não têm efeito sobre a progressão da EA, pelo que não há lugar ao seu uso, nos casos cujo objetivo é apenas diminuir a progressão da doença valvular.^{1; 46} Apesar de não existirem preferências entre os fármacos anti-hipertensores nos doentes com EA, é necessário cuidado e vigilância no uso de diuréticos. Estes últimos podem levar a uma importante redução da pré-carga, com consequente redução adicional do volume sistólico.^{1; 3} O mesmo cuidado deve ser considerado no uso de vasodilatadores arteriais em contexto agudo.⁴⁷

É consensual que, sempre que possível, a realização da substituição valvular parece ser o melhor método de tratamento para estes doentes.^{10; 27} A avaliação do risco cirúrgico do doente é um passo determinante na estratégia terapêutica. Em doentes com EA-pLFLG com risco cirúrgico baixo deve ser considerada a terapêutica de substituição valvular aórtica cirúrgica (TSVAC). Se o risco cirúrgico for intermédio, deve ser ponderada pela equipa médica responsável pela avaliação do doente, a decisão entre a TSVAC ou a TSVAP.¹ No caso dos doentes que apresentem risco cirúrgico alto/proibitivo esta última é preferencial.

Estudos recentes têm revelado que a TSVAP se tem mostrado superior à TSVAC em doentes com EA-pLFLG, não só pelas características apresentadas por este subgrupo de doentes

(fisiologia restritiva, tamanho pequeno do anel/raiz da aorta), que podem aumentar substancialmente o risco de morbidade/mortalidade perioperatória, bem como a maior e mais rápida melhoria da FEV em doentes sujeitos à TSVAP. Estes resultados promissores parecem estar relacionados com uma maior proteção do miocárdio, bem como a menor incidência de *prosthesis-mismatch*, oferecida pela TSVAP.²⁹ Por outro lado, a TSVAP está associada a uma prevalência de regurgitação paravalvular maior, comparativamente à TSVAC, que, mesmo em graus leves, pode ser potencialmente nefasta para estes doentes.¹³ Para além disso, sendo esta uma patologia que afeta uma população maioritariamente idosa, não é rara a recusa à substituição cirúrgica, tornando-se assim a TSVAP, uma alternativa mais atrativa para os mesmos.²⁷ No entanto, são necessários mais estudos de comparação sobre a verdadeira eficácia das duas técnicas descritas.²⁹ De facto, no estudo PARTNER por Herrmann *et al.*, numa população de alto risco cirúrgico, a TSVAP demonstrou melhor sobrevida no primeiro ano, comparativamente à TSVAC em doentes com EA-pLFLG.¹³

Em resumo, a intervenção valvular, quer por TSVAC quer por TSVAP, deve ser sempre que possível considerada nos doentes com EA-pLFLG sintomáticos.^{10; 27} De uma forma relativamente unânime, estas intervenções demonstraram apresentar melhores resultados no prognóstico, sobrevida e condição clínica quando em comparação com o tratamento médico exclusivo.^{9; 11; 13; 27; 31} No entanto, são necessários mais estudos dirigidos especificamente ao tratamento desta patologia, com particular ênfase para os casos em que seja necessário escolher qual o melhor método de substituição valvular, em particular, nos doentes com risco cirúrgico intermédio.^{9; 11; 13; 27; 31}

Prognóstico

Inicialmente, a FEVR foi apontada como fator independente de risco de morte a curto e a longo prazo, em doentes tratados médica ou cirurgicamente e, por isso, fator a ter em conta aquando a avaliação do score de risco cirúrgico.^{48; 49} De facto, no contexto da TSVAP, alguns estudos apontam a FEVR como um fator que aumenta o risco de mortalidade.^{50; 51} Como anteriormente abordado, a FEV pode subestimar a extensão da disfunção ventricular esquerda na presença de *remodeling* concêntrico, como observado na EA-pLFLG, onde o Svi constitui uma medida direta da eficiência da função contrátil global, da perfusão tecidual e da necessidade metabólica. Portanto, após ajuste para outros fatores de risco, como o Svi, a associação entre a FEV e a mortalidade não se verifica, concluindo-se que a existência de Svi reduzido está independentemente associada a um aumento de risco de morte a curto e a longo prazo¹², pelo que as *guidelines* atuais recomendam a avaliação do Svi como um fator na avaliação de risco cirúrgico.^{1;3} De facto, Hachicha *et al.*⁵, num estudo retrospectivo de 512 doentes com EA grave e FEVP, demonstraram que a presença de baixo fluxo, estava associada a pior prognóstico. Outros autores, no estudo PARTNER com doentes com EA grave, demonstraram que a mortalidade para todas as causas num prazo de 2 anos foi significativamente superior nos doentes com baixo fluxo, comparativamente com aqueles com fluxos normais, tendo concluído que, apenas o baixo fluxo constitui um preditor independente de mortalidade em todos os subgrupos avaliados.¹³ Também, Le Ven *et al.*, documentaram que o estado de baixo fluxo – e não FEVR ou LG – constitui um fator preditor independente de mortalidade para todas as causas e de risco cardiovascular, após TSVAP.¹² Vários estudos também relataram uma associação entre baixo gradiente médio pré-TSVAP e aumento da mortalidade.^{13; 52} No entanto, verificou-se que, a associação entre o GM e a mortalidade, não foi significativa, após ajuste para o Svi. A relação inversa observada entre o gradiente de base e mortalidade após TSVA deve-se, sobretudo, à existência de baixo fluxo.¹²

Contrariamente, Mohty *et al.*, concluíram que, em 768 doentes com EA grave e FEVP, após ajuste para outros fatores de risco, a condição de baixo fluxo e baixo gradiente, encontra-

se independentemente associada a sobrevida reduzida a longo prazo.⁹ Do mesmo modo, Eleid *et al.*, demonstraram que, em doentes com EA grave e FEVP, os que apresentavam o padrão de baixo fluxo e baixo gradiente, possuíam um risco significativamente mais elevado.¹⁰ Também Lancellotti *et al.*, num estudo prospetivo com doentes com EA grave assintomáticos, mostraram que, quer o baixo fluxo, quer o baixo gradiente, são considerados preditores independentes de mau prognóstico.⁸

Assim, é relativamente consensual entre os vários autores, que os estados de fluxo sistólico reduzido em contexto de EA grave e boa função sistólica global, esteja associado a pior prognóstico a médio-longo prazo.³¹

Alguns autores, concluíram que a EA paradoxal possuía pior prognóstico do que a EA de fluxos normais e a EA de altos gradientes.^{5; 8; 10; 12; 13; 30} Outros, como Bavish *et al.*, mostraram que a EA-pLFLG possui prognóstico semelhante ao da EA de altos gradientes, mas comparativamente pior ao da EA de fluxos normais.⁵³ Já Ozkan *et al.* relataram uma taxa de mortalidade de 53% para pacientes com EA sintomática com baixos gradientes, com resultados semelhantes, quer para o grupo de EA-pLFLG, quer para a EA-NFLG, em doentes sob terapêutica médica.⁵⁴ Outros autores, consideram que a EA paradoxal possui prognóstico similar ao da EA moderada.^{16; 55} De facto, Tribouilloy *et al.*, mostraram que, o prognóstico a longo prazo da EA-pLFLG é similar ao da EA leve a moderada, independentemente da terapêutica utilizada e do estado sintomático dos doentes.¹⁶ Também Jander *et al.*, baseados numa subanálise do estudo *Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis* (SEAS), defendem que os doentes com EA-pLFLG, possuem um resultado clínico semelhante aos doentes com EA moderada, independentemente da terapêutica instituída.⁵⁵ Contudo, neste estudo, a média do Svi do grupo da EA-pLFLG foi cerca de 35 ml/m², o que está limítrofe com o valor de corte indicado pelas *guidelines* atuais para a definição da EA-pLFLG.

Numa meta-análise, foi demonstrado que os doentes com EA-pLFLG possuíam pior prognóstico do que aqueles com EA moderada, EA-NFLG e EA de altos gradientes. As

comorbilidades associadas à EA-pLFLG poderão contribuir quer para a redução de fluxo, quer para a mortalidade e morbidade associadas.⁵⁶

Numa perspetiva diferente, Le Ven *et al.*, demonstraram que a EA-pLFLG possuía prognóstico semelhante ao da EA-cLFLG.¹² Pelo contrário, Schewel *et al.*, mostraram praticamente uma duplicação na mortalidade, um ano após TSVAP, nos doentes com EA-cLFLG, comparativamente aos com EA-pLFLG e EA *normal-flow low-gradient* (NFLG), propondo a seguinte regra: quanto maior a taxa de mortalidade observada, mais baixo é o gradiente, o fluxo e a FEV.⁵⁷ Mais recentemente, o estudo de Lopez-Marco *et al.*, concluiu que a EA-pLFLG tem um prognóstico intermédio entre a EA-cLGLF e EA-NFHG.⁵⁸

Vários fatores poderão explicar a discrepância observada no prognóstico entre os vários estudos realizados, entre os quais, as diferenças das características de base das populações em estudo, os métodos ecocardiográficos utilizados e as definições usadas para identificar a EA-pLFLG.^{5; 10; 31; 55; 59} Para além disso, os doentes com EA-pLFLG são, menos referenciados para realização de TSVA, o que pode, também, explicar o mau prognóstico apresentado por neste subgrupo.^{1; 31} Por outro lado, na presença de baixo fluxo, as forças envolvidas na mobilização das cúspides da válvula podem não ser suficientes para esgotar completamente o potencial real de amplitude de abertura da válvula, mesmo quando esta é apenas ligeiramente ou moderadamente estenótica. Este fenómeno, chamado de EA pseudosevera, tanto pode correr na EA-cLFLG, como na EA-pLFLG⁵⁶, estimando-se, nesta última, estar presente em 30% a 50% dos doentes.^{38; 60} Portanto, as discrepâncias encontradas nos resultados dos estudos relativos ao prognóstico e benefício da TSVA podem, também, ser, pelo menos em parte, devidas às diferenças relacionadas com a proporção de doentes com EA pseudosevera incluídas na população em estudo.⁵⁶

Contudo, de uma maneira geral, a EA-pLFLG está associada a um risco aumentado de mortalidade comparada com outros subtipos de EA com FEVP.⁵⁶

Conclusão

Vários fatores foram apontados para o desenvolvimento desta doença valvular específica, mas a sua fisiopatologia permanece obscura. Por outro lado, a correta abordagem desta entidade, só poderá ser realizada, após a compreensão completa da sua fisiopatologia e história natural. A adoção de várias técnicas imagiológicas na sua avaliação mostra-se essencial na otimização do diagnóstico, estratificação de risco e abordagem terapêutica. Mais estudos serão necessários para definir a melhor estratégia de intervenção valvular a utilizar nestes doentes, nomeadamente, nos doentes de risco cirúrgico moderado. As diferenças das características de base das populações em estudo, os métodos ecocardiográficos utilizados, as definições usadas para identificar esta entidade e os tamanhos reduzidos das populações estudadas são alguns dos fatores apontados responsáveis pelas discrepâncias e incertezas encontradas, quer, nos trabalhos dedicados ao estudo da sua fisiopatologia e epidemiologia, quer ao seu tratamento e prognóstico.

Nos últimos anos verificou-se uma mudança de paradigma na história natural da EA paradoxal, pelo que, de acordo com a literatura mais recente, a EA paradoxal é considerada um estado avançado de doença ventricular, consistindo numa entidade distinta devido, em grande parte, ao processo de *remodeling* único que a caracteriza.

Agradecimentos

Á Doutora Maria Sofia Cabral, minha orientadora, que é uma referência para mim, pelo seu conhecimento e ensinamento, pela oportunidade e disponibilidade em realizar esta tese;

Ao meu pai, por todo o seu apoio e paciência e por acreditar sempre em mim;

Aos meus irmãos pelo carinho e compreensão;

Á minha prima pela sua disponibilidade e apoio;

Aos meus amigos, em especial á minha amiga Raquel Rodrigues por ter sido o meu guia durante todo este processo e á Lígia Vieira pela sua capacidade de ouvirte.

Referências Bibliográficas

1. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* **33**, 2451–96 (2012).
2. Iung, B. & Vahanian, A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 162–72 (2011).
3. Nishimura, R. A. *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129**, 2440–92 (2014).
4. Carabello, B. A. *et al.* Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* **62**, 42–8 (1980).
5. Hachicha, Z., Dumesnil, J. G., Bogaty, P. & Pibarot, P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* **115**, 2856–64 (2007).
6. Clavel, M.-A., Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Paradoxical low flow aortic valve stenosis: incidence, evaluation, and clinical significance. *Curr. Cardiol. Rep.* **16**, 431 (2014).
7. Cramariuc, D. *et al.* Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. *JACC. Cardiovasc. Imaging* **2**, 390–9 (2009).
8. Lancellotti, P. *et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 235–43 (2012).
9. Mohty, D. *et al.* Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient

severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation* **128**, S235-42 (2013).

10. Eleid, M. F. *et al.* Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* **128**, 1781–9 (2013).
11. O’Sullivan, C. J. *et al.* Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Heart J.* **34**, 3437–50 (2013).
12. Le Ven, F. *et al.* Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 782–8 (2013).
13. Herrmann, H. C. *et al.* Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* **127**, 2316–26 (2013).
14. Kusunose, K. *et al.* Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **7**, 938–45 (2014).
15. Clavel, M.-A. *et al.* Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 645–53 (2015).
16. Tribouilloy, C. *et al.* Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 55–66 (2015).
17. Magne, J. & Mohty, D. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis: a distinct disease entity. *Heart* **101**, 993–5 (2015).
18. Dahl, J. S. *et al.* Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart* **101**, 1015–23 (2015).
19. Adda, J. *et al.* Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection

fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **5**, 27–35 (2012).

20. Lancellotti, P. *et al.* Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Eur. J. Echocardiogr.* **11**, 537–43 (2010).
21. Herrmann, S. *et al.* Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 402–12 (2011).
22. Lee, S.-P. *et al.* Deterioration of myocardial function in paradoxical low-flow severe aortic stenosis: two-dimensional strain analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 976–83 (2011).
23. Melis, G. *et al.* Systolic volume index by Doppler echocardiography is an useful marker for stratification and prognostic evaluation in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* **66**, 261–8 (2013).
24. Holmes, A. A., Taub, C. C., Garcia, M. J., Shan, J. & Slovut, D. P. Paradoxical low-flow aortic stenosis is defined by increased ventricular hydraulic load and reduced longitudinal strain. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. (2015). doi:10.2459/JCM.0000000000000324
25. Weidemann, F. *et al.* Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* **120**, 577–84 (2009).
26. Briand, M. *et al.* Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 291–8 (2005).
27. Dumesnil, J. G., Pibarot, P. & Carabello, B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur. Heart J.* **31**, 281–9 (2010).

28. Leong, D. P. *et al.* Factors Associated with Low Flow in Aortic Valve Stenosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 158–65 (2016).
29. Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1845–53 (2012).
30. Clavel, M.-A. *et al.* Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1259–67 (2012).
31. Barboza, J., Krishnan, N. & Ananthasubramaniam, K. Clinical challenges in accurate assessment of severe aortic stenosis with a special focus on low-gradient aortic stenosis and normal ejection fraction. *Cardiol. Rev.* **19**, 239–45
32. Charlton, G. T., Slomka, T., Wu, W.-C. & Choudhary, G. Right Ventricular Function Is Associated with Left Ventricular Stroke Volume in Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Echocardiography* **33**, 749–55 (2016).
33. Herrmann, S. *et al.* Differences in natural history of low- and high-gradient aortic stenosis from nonsevere to severe stage of the disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 1270–1282.e4 (2015).
34. Itabashi, Y. *et al.* Significant Reduction in Mitral Regurgitation Volume Is the Main Contributor for Increase in Systolic Forward Flow in Patients with Functional Mitral Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Hemodynamic Analysis Using Echocardiography. *Echocardiography* **32**, 1621–7 (2015).
35. Maes, F. *et al.* Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **7**, 714–22 (2014).
36. Nietlispach, F. *et al.* Pathology of transcatheter valve therapy. *JACC. Cardiovasc. Interv.* **5**, 582–90 (2012).
37. Gutiérrez-Chico, J. L. *et al.* Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area

calculation. *Eur. Heart J.* **29**, 1296–306 (2008).

38. Clavel, M.-A. *et al.* Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC. Cardiovasc. Imaging* **6**, 175–83 (2013).
39. Clavel, M.-A., Magne, J. & Pibarot, P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur. Heart J.* **37**, 2645–57 (2016).
40. Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Improving Assessment of Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 169–180 (2012).
41. Hachicha, Z., Dumesnil, J. G. & Pibarot, P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1003–1011 (2009).
42. Rossebø, A. B. *et al.* Design and Baseline Characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. *Am. J. Cardiol.* **99**, 970–973 (2007).
43. Ben-Dor, I. *et al.* Correlation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Operative Valve Replacement or Percutaneous Transcatheter Intervention With Clinical, Echocardiographic, and Hemodynamic Factors and Prognosis. *Am. J. Cardiol.* **112**, 574–579 (2013).
44. Bahlmann, E. *et al.* Prognostic Value of Energy Loss Index in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* **127**, 1149–1156 (2013).
45. Clavel, M.-A. *et al.* The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights From Combined Doppler Echocardiographic and Computed Tomographic Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2329–2338 (2013).
46. Chan, K. L. *et al.* Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* **121**, 306–14 (2010).
47. Eleid, M. F., Nishimura, R. A., Sorajja, P. & Borlaug, B. A. Systemic Hypertension in

Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* **128**, 1349–1353 (2013).

48. Connolly, H. M. *et al.* Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation* **95**, 2395–400 (1997).
49. Levy, F. *et al.* Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 1466–72 (2008).
50. Gotzmann, M. *et al.* Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Heart Fail.* **14**, 1155–62 (2012).
51. Fraccaro, C. *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **5**, 253–60 (2012).
52. Lauten, A. *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC. Cardiovasc. Interv.* **5**, 552–9 (2012).
53. Bavishi, C., Balasundaram, K. & Argulian, E. Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis. *JACC. Cardiovasc. Imaging* (2016). doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.035
54. Ozkan, A., Hachamovitch, R., Kapadia, S. R., Tuzcu, E. M. & Marwick, T. H. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation* **128**, 622–31 (2013).
55. Jander, N. *et al.* Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* **123**, 887–95 (2011).
56. Dayan, V. *et al.* Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With

Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 2594–603 (2015).

57. Schewel, J. *et al.* Invasive hemodynamic assessments during transcatheter aortic valve implantation: comparison of patient outcomes in higher vs. lower transvalvular gradients with respect to left ventricular ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol.* **105**, 59–71 (2016).
58. Lopez-Marco, A. *et al.* Low-flow low-gradient aortic stenosis: surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **49**, 1685–90 (2016).
59. Ozkan, A. Low gradient “severe” aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2**, 19–27 (2012).
60. Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Aortic stenosis suspected to be severe despite low gradients. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **7**, 545–51 (2014).